

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3705874 A1

⑯ Int. Cl. 4:

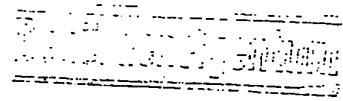
A61K 31/715

// A61K 33/00

AD

D17

⑯ Aktenzeichen: P 37 05 874.6
⑯ Anmeldetag: 24. 2. 87
⑯ Offenlegungstag: 1. 9. 88



⑯ Anmelder:

Laevosan Ges.m.b.H., Linz, AT

⑯ Vertreter:

Weickmann, H., Dipl.-Ing.; Fincke, K., Dipl.-Phys.
Dr.; Weickmann, F., Dipl.-Ing.; Huber, B.,
Dipl.-Chem.; Liska, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Prechtel,
J., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 8000
München

⑯ Erfinder:

Schimetta, Wolfgang, Dr.phil., Linz, AT

⑯ Darmspülösung

Eine elektrolythaltige wässrige Darmspülösung enthält
eine physiologisch unbedenkliche makromolekulare Ver-
bindung, in solcher Konzentration, daß deren onkotischer
Druck etwa dem des Blutes entspricht.

W. M. troglodytes

EP 0380 444

DE 3705874 A1

DE 3705874 A1

Patentansprüche

1. Elektrolythaltige wäßrige Darmspülösung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer physiologisch unbedenklichen makromolekularen Verbindung, in solcher Konzentration, daß deren onkotischer Druck etwa dem des Blutes entspricht.
2. Darmspülösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 2 bis 10 Gew.-% makromolekulare Verbindung bezogen auf die Lösung enthält.
3. Darmspülösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als makromolekulare Verbindung alpha-1,4- und/oder alpha-1,6-glycosidisch verknüpfte Glucose enthält.
4. Darmspülösung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als makromolekulare Verbindung Dextran und/oder substituiertes Amylopectin und/oder substituierte Amylose enthält.
5. Darmspülösung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als makromolekulare Verbindung Amylopectin und/oder Amylose substituiert durch Hydroxyalkyl enthält.
6. Darmspülösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als makromolekulare Verbindung eine Verbindung mit einem mittleren Molekulargewicht (M_w) von mindestens 8000 D enthält.
7. Darmspülösung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als makromolekulare Verbindung eine Verbindung mit einem mittleren Molekulargewicht (M_w) von 8000 bis 2 Mio. D enthält.
8. Darmspülösung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die makromolekulare Verbindung ein mittleres Molekulargewicht (M_w) von 40000 bis 450000 D hat.
9. Darmspülösung nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein durch Hydroxyalkyl substituiertes Amylopectin und/oder eine durch Hydroxyalkyl substituierte Amylose enthält, deren molare Substitution 0,1 bis 3,0 beträgt.
10. Darmspülösung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die molare Substitution im Bereich von 0,3 bis 1,0 liegt.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine elektrolythaltige wäßrige Darmspülösung.

Vor einigen Jahren wurde die orthograde Darmspülung als eine Methode der Darmreinigung in die klinische Praxis eingeführt. Eine effiziente Darmreinigung ist vor allem bei der Therapie von Vergiftungen sowie bei Dickdarmchirurgie und Dickdarmdiagnostik erwünscht oder sogar notwendig. Die orthograde Darmspülung hat in manchen Situationen Vorteile gegenüber anderen Methoden der Darmreinigung, wie einer mechanischen Reinigung durch Einlauf, Nahrungskarenz oder ballaststofffreie Ernährung oder die Verabreichung von Laxanzien.

Dem Patienten werden bei chirurgisch-diagnostischen Indikationsstellungen meist 6 bis 10 Liter, bei intensivmedizinischen Indikationsstellungen bis über 20 Liter Darmspülösung innerhalb einiger Stunden oral oder per Magensonde gastral verabreicht. Da infolge der physiologischen Funktion des Darms ein ständiger Stofftausch zwischen Darmlumen und Blut bzw.

Lymphe erfolgt, ist es wesentlich, die Zusammensetzung der Darmspülösung so zu wählen, daß sich Absorptions- und Sekretionsvorgänge die Waage halten. Es wurden daher hypotone oder isotone Elektrolytlösungen wie z.B. physiologische Kochsalzlösung oder Ringerlactatlösung verwendet. Es zeigte sich allerdings, daß mit reinen Elektrolytlösungen ein Steady state nicht erreicht werden kann. Durch Imbalanzen des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes kann es zu teils bedrohlichen Störungen kommen. Die häufigste Nebenwirkung ist dabei die durch Wasserabsorption bedingte Gewichtszunahme. Um diese Störungen zu vermeiden wurde den Elektrolytlösungen eine osmotisch wirksame Substanz zugesetzt, die wenig oder gar nicht absorbiert werden kann.

Als geeignet erwies sich dazu Mannit. Mannit hat jedoch den Nachteil, daß er im Dickdarm mikrobiell verstoffwechselt wird und daß dabei Wasserstoff- und Methangas entsteht. Dies führt neben abdominellen Beschwerden zu einem Explosionsrisiko bei operativen Eingriffen. Aus diesem Grunde wurde als Ersatz für Mannit auch Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 3000 bis 4000 D vorgeschlagen. Polyethylenglykol wird aufgrund seiner Molekülgröße praktisch nicht absorbiert. Alle bisher bekannten Lösungen basieren auf dem Prinzip, daß in der Lösung ein osmotischer Druck eingestellt wird, der dem osmotischen Druck der Körperflüssigkeiten entspricht. Nachteil aller dieser Lösungen ist es, daß das Elektrolytmuster ständig korrigiert werden muß, da sich der osmotische Druck und damit der Elektrolytgehalt aufgrund von Resorptionsvorgängen ändert.

Es war daher Aufgabe der Erfindung, eine Darmspülösung zu schaffen, die die obengenannten Nachteile nicht hat, deren Wasserbindungsvermögen etwa gleich ist dem von Blut und deren Elektrolytgehalt so ist, daß Hin- und Rückresorption im Gleichgewicht sind, wobei dieses Gleichgewicht während der Verabreichung aufrechterhalten werden soll. Weiterhin soll die Darmspülösung den Kreislauf nicht belasten.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine elektrolythaltige wäßrige Darmspülösung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie eine physiologisch unbedenkliche makromolekulare Verbindung in solcher Konzentration enthält, daß deren onkotischer Druck in etwa dem des Blutes entspricht.

Überraschenderweise wurde festgestellt, daß eine Lösung, die eine onkotisch wirksame Substanz und weiterhin Elektrolyte in nahezu physiologischer Konzentration enthält, als Darmspülösung sehr geeignet ist. Durch die onkotisch wirksame Substanz wird die Wasserbindungskapazität der des Blutes angeglichen. Auf diese Weise wird das Elektrolytgleichgewicht zwischen Darmlumen und Blut bzw. Lymphe stabilisiert, da eine Gleichgewichtseinstellung zwischen beiden Flüssigkeitsträumen nicht stattfinden muß.

Die erfindungsgemäße Darmspülösung enthält Elektrolyte in an sich bekannter Art und Menge. Dabei wird der Gehalt an Elektrolyten so eingestellt, daß sich Hin- und Rückresorption der einzelnen Ionen im Gleichgewicht befinden. Da einige Ionen, wie z.B. Natrium einem aktiven Transport ausgesetzt sind, wird in der Regel der Elektrolytgehalt so eingestellt, daß diese vom aktiven Transport betroffenen Ionen in etwas weniger als der physiologischen Menge vorliegen, während die übrigen Ionen in physiologischer Konzentration vorhanden sind. Die Darmspülösung enthält zusätzlich eine physiologisch unbedenkliche makromolekulare Verbindung, deren Wasserbindungsvermögen in etwa dem des Blutes

entspricht. Als physiologisch unbedenkliche makromolekulare Verbindung kann jede Verbindung eingesetzt werden, die nicht toxisch ist, vom Darm nicht resorbiert werden kann und von der Darmflora im wesentlichen nicht abgebaut oder verändert werden kann. Da im Falle von Darmläsionen oder bei Vorliegen einer Pinozytose die Darmspülösung in den Blutkreislauf gelangen kann, sollte als makromolekulare Verbindung nur eine Verbindung verwendet werden, die keine Unverträglichkeitsreaktionen auslöst und nicht permanent gespeichert wird.

Das Wasserbindungsvermögen der verwendeten makromolekularen Verbindung muß in etwa dem des Blutes entsprechen. Die Effizienz des Wasserbindungsvermögens ist durch Messung des onkotischen Drucks feststellbar. Der onkotische Druck, auch kolloid-osmotischer Druck genannt, kann in an sich bekannter Weise bestimmt werden.

Die makromolekulare Verbindung liegt in der erfundungsgemäßen Darmspülösung bevorzugt in einer Menge von 2 bis 10 Gew.-% vor. Besonders bevorzugt wird eine Konzentration von 4 bis 6 Gew.-%. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Lösung, bezogen auf das Blut, isoonkotisch, wobei die Konzentration von der Art der Substanz abhängig ist. In diesem Falle werden so viele Elektrolyte zugefügt, daß die Lösung leicht hypoosmotisch zum Blut ist, insgesamt das Wasserbindungsvermögen aber dem des Blutes entspricht.

Verbindungen, die den oben geschilderten Kriterien entsprechen, sind Verbindungen mit höherem Molekulargewicht. Hier kommen insbesondere Polysaccharide in Betracht. Bevorzugt wird als makromolekulare Verbindung alpha-1,4- und/oder alpha-1,6-glycosidisch verknüpfte Glucose verwendet. Diese Zuckermakromoleküle kommen natürlich vor und sind physiologisch unbedenklich. Da im Darm kein Abbau der Verbindungen erfolgen soll, ist Stärke selbst bzw. Amylopectin oder Amylose nicht so gut geeignet, da sie von Mikroorganismen und der von Pankreas sezernierten alpha-Amylase abgebaut werden können. Besonders bevorzugt wird daher entweder das alpha-1,6-glycosidisch verknüpfte Dextran verwendet, das von den im Darm vorhandenen Amylasen nicht gespalten werden kann oder Amylopectin und/oder Amylose, die so substituiert sind, daß ihr Abbau stark verzögert ist. Als besonders geeignet hat sich hier Amylopectin und/oder Amylose erwiesen, die durch Hydroxylgruppen substituiert sind, wobei die Alkylgruppe bevorzugt 1 bis 4 C-Atome trägt. Besonders bevorzugt wird Hydroxyethylstärke verwendet. Derartige Stärkeether können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Bevorzugt werden sie mit einer molaren Substitution von 0,1 bis 3,0, besonders bevorzugt 0,3 bis 1,0 eingesetzt.

Das Molekulargewicht der verwendeten makromolekularen Verbindung ist in einem relativ großen Bereich an sich nicht kritisch. Es muß nur einerseits so groß sein, daß die Verbindung nicht durch die Zellmembranen diffundieren kann und andererseits klein genug, um in der Darmspülösung in dem verwendeten Konzentrationsbereich einen onkotischen Druck, der etwa gleich dem des Blutplasmas ist, zu ergeben. Da der onkotische Druck proportional zur Konzentration und umgekehrt proportional zum Molekulargewicht ist, sind Verbindungen mit einem Molekulargewicht von mehr als 8000 D geeignet. Insbesondere bei Verwendung von substituierten Stärke sind Verbindungen mit einem mittleren Molekulargewicht (\bar{M}_w) von 8000 bis 2 Mio. D sehr günstig. Besonders bevorzugt werden Verbindungen

mit einem mittleren Molekulargewicht (\bar{M}_w) im Bereich von 40000 bis 450000 D.

Die Lösung kann zusätzlich noch Aromastoffe enthalten, um ihr einen angenehmen Geschmack zu geben, wenn sie oral verabreicht wird.

Die erfundungsgemäße Darmspülösung ist leicht herzustellen. Durch die onkotisch wirkende Substanz wird eine Lösung hergestellt, deren Wasserbindungsvermögen in etwa gleich groß ist wie das von Blut und Lymphe, es kommt daher zu keiner Flüssigkeitsverschiebung. Wasser muß also nicht hin- oder rückresorbiert werden. Dies hat den Vorteil, daß damit auch nicht ungewollt Elektrolyte abgesaugt werden, die sonst vom Wasser mitgenommen werden. Weiterhin läßt sich bei der erfundungsgemäßen Darmspülösung die gewünschte Elektrolytkonzentration sehr viel leichter einstellen. Da der durch die makromolekulare Verbindung hergestellte onkotische Druck stabil bleibt und sich praktisch nicht mehr verändert, können die Elektrolyte so dosiert werden, daß sie in nahezu physiologischen Verhältnissen vorliegen, je nach dem, ob die einzelnen Ionen aktiv transportiert werden können oder nicht. Die Elektrolyte müssen also nicht dazu verwendet werden, das Wasserbindungsvermögen der Lösung zu regulieren, was regelmäßig zu Schwierigkeiten bei der Einstellung des Elektrolytmusters führt. Durch die Anwesenheit der makromolekularen, onkotisch wirkenden Substanz wird verhindert, daß zuviel Wasser in den Blut- oder Lymphekreislauf gesaugt wird. Die Wasseraufnahme in das Blut belastet den Kreislauf und soll daher verhindert werden.

Die Erfindung wird noch durch Beispiele erläutert:

Beispiel 1

35 Es wurde eine Darmspülösung hergestellt, die bezogen auf 1 l Lösung die folgende Zusammensetzung hatte:

40	Na ⁺	76,0 mmol
	K ⁺	4,0 mmol
	Ca ⁺⁺	1,0 mmol
	Cl ⁻	72,0 mmol
	Lactat-	10,0
45	HES 450/07*	6%

50 Der pH-Wert dieser Lösung war 7,0. Die Osmolarität wurde mit 163 mosmol/l berechnet. Die Bestimmung des onkotischen Druckes ergab 27 mbar. Die Elektrolytzusammensetzung ist so, daß ein Steady state erreicht wird, d. h. daß sich Resorption und Sekretion die Waage halten.

55 * Hydroxyethylstärke 450/07 bedeutet, daß es sich hierbei um eine Hydroxyethylstärke mit einem mittleren Molekulargewicht (\bar{M}_w) von 450 000 D und einer molaren Substitution von 0,7 handelt.

Beispiel 2

60 Es wurde eine Darmspülösung hergestellt mit folgender Zusammensetzung, bezogen auf 1 l Lösung:

	Na ⁺	76,0 mmol
	K ⁺	4,0 mmol
65	Ca ⁺⁺	1,0 mmol
	Cl ⁻	72,0 mmol
	Lactat-	10,0
	Dextran 60*	6%

Diese Lösung hatte eine Osmolarität von etwa 160 mosmol/l. Der pH-Wert war 7,0. Der onkotische Druck betrug 25 mbar. Die Elektrolytzusammensetzung wurde so gewählt, daß ein Elektrolyt-Steady state besteht.

* Dextran 60 bedeutet ein Dextran mit einem mittleren Molekulargewicht (M_w) von 60000 D im Durchschnitt.

Beispiel 3

Es wurde eine Darmspülösung hergestellt, die pro Liter enthielt:

Na ⁺	120,0 mmol	10
K ⁺	4,0 mmol	15
Ca ⁺⁺	1,0 mmol	
Cl ⁻	116,0 mmol	
Lactat ⁻	10,0	
HES 200/0,5	6%	20

Die Osmolarität dieser Lösung betrug 251 mosmol/l. Der pH-Wert war 7,0. Die Bestimmung des onkotischen Drucks ergab 15 mbar. Diese Lösung ist bezogen auf das Blut nicht ganz isoonkotisch, dafür ist der Elektrolytgehalt entsprechend erhöht. Damit kann ein mäßiger und kontrollierbarer Elektrolyt- und Wassereinstrom in das Blut erreicht werden.

Beispiel 4

Es wurde eine Darmspülösung hergestellt, die bezogen auf 1 l Lösung die folgende Zusammensetzung hatte:

Na ⁺	120,0 mmol	30
K ⁺	4,0 mmol	
Ca ⁺⁺	1,0 mmol	
Cl ⁻	116,0 mmol	
Lactat ⁻	10,0	
Dextran 40	6%	40

Die Osmolarität dieser Lösung betrug 251 mosmol/l. Der pH-Wert betrug 7,0. Der onkotische Druck betrug ca 25 mbar und ist damit in etwa isoonkotisch bezogen auf Blut. Die Lösung enthielt zusätzlich noch Orangen- 45 konzentrat als Aromastoff, was Geschmacksvorteile bei oraler Verabreichung ergab.